

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. März 2001 (15.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/17509 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/20,
A61P 1/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08645

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. September 2000 (05.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 42 424.1 6. September 1999 (06.09.1999) DE
299 15 668.0 6. September 1999 (06.09.1999) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: BEISEL, Günther [DE/DE]; Schloss Laach,
40789 Monheim (DE).

(74) Anwalt: FITZNER, Uwe; Lintorfer Str. 10, 40878 Ratingen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR IMPROVING AND MAINTAINING BOWEL FUNCTION AS WELL AS A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: MITTEL ZUR VERBESSERUNG UND ERHALTUNG DER DARMTÄTIGKEIT SOWIE VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to an agent for improving and maintaining bowel function and/or for improving and/or normalizing defecation. Said agent contains a material which decomposes in the stomach and/or the short intestinal tract and is provided with a compound which dissolves first in the intestine and contains prophylactic or laxative active ingredients which are first predominantly or exclusively released in the intestine. The invention also relates to a method for the production of the agent and its utilization.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit und/oder zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, das ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung des Mittels sowie dessen Verwendung.

WO 01/17509 A1

5 **Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie**
 Verfahren zu dessen Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit.

10

Die US 3,688,763 beschreibt eine Methode zur Kollektion von zellulärem Material aus dem Dickdarm von Menschen. Der Patient schluckt eine Kapsel, deren äußere Schicht sich mit samt dem darunter befindlichen Behälter im Darm auflöst und einen komprimierten Schwamm freisetzt, der
15 anschließend durch eine natürliche Darmentleerung ausgeschieden wird. Bei seinem Transport durch den Darm werden durch den Schwamm die äußeren Zellen des Darmlumens abgeschabt und mit nach außen geschleppt. Dadurch werden auf einfache Weise den Patienten Darmzellen entnommen, mit dem Ziel diese anschließend auf Tumoren
20 oder Krebszellen zu untersuchen.

Dieses System hat sich zur Aufgabe gemacht, Darmzellen zu Analyse Zwecken zu kollektieren. Eine gezielte Stimulation der Darmaktivität wird auf diese Weise jedoch nicht erreicht.

25

Aus der DE 4 025 912 ist ein Mittel zur oralen Einnahme bekannt, das aus einem im Magen lösbaren und den Inhalt freigebenden Behälter besteht. Dieser ist mit einem Stoff gefüllt, der nach seinem Freisetzen im Magen sein Volumen vergrößert und dadurch dem Körper ein Sättigungsgefühl
30 suggeriert.

Nachteilig bei diesem System ist, daß es allein auf die Füllung des Magens abstellt. Eine Anregung der Darmtätigkeit ist damit jedoch nicht verbunden.

35

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Mittel, enthaltend ein Material, das verformbar sowie ggf. formreduzierbar und/oder reversibel komprimierbar ist, zur Verfügung zu stellen, das die Speiseröhre und den Magen passiert und im Darm eine stimulierende Wirkung auf die Darmaktivität entfaltet.

10

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß das Mittel ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart
15 beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.

Vorzugsweise weist das Material dreidimensionale polymere Netzwerke auf. Besonders bevorzugt liegt das Material in Form eines schwammartigen Gebildes vor. Neben solchen Schwämmen sind auch
20 z.B. Gele oder gelartige Stoffe einsetzbar.

Unter schwammartigen Gebilden sind erfindungsgemäß Schäume zu verstehen, die aus gasgefüllten, kugel-polyederförmigen Zellen bestehen, welche durch hochviskose oder feste Zellstege begrenzt sind. Einsetzbar
25 sind erfindungsgemäß sowohl natürlich vorkommende Schwämme als auch synthetisch hergestellte schwammartige Gebilde.

Die Herstellung der schwammartigen bzw. -förmigen Gebilde erfolgt mit an sich bekannten Methoden nach dem Stand der Technik. In Abhängigkeit
30 von dem eingesetzten Ausgangsmaterial kann im einfachsten Falle ein Schaum durch Einblasen, durch Schlagen, Schütteln, Verspritzen oder Rühren in der betreffenden Gasatmosphäre erhalten werden. Bei den Polymeren entsteht die Schaumstruktur aufgrund chemischer Reaktionen.
35 So werden bei den Polyurethanen durch Zugabe von Blähmitteln, die sich

- 5 bei bestimmter Temperatur während der Verarbeitung unter Gasbildung zersetzen, oder durch Zusatz von flüssigen Lösemitteln während der Polymerisation geschäumt. Die Verschäumung erfolgt entweder beim Verlassen des Extrusionswerkzeuges, d.h. im Anschluß an das Extrudieren oder Spritzgießen oder in offenen Formen. Die Härtung erfolgt
10 unter den für die jeweilige chemische Verbindung des Materials charakteristischen Bedingungen.

- Unabdingbare Voraussetzung für die Einsetzbarkeit des Materials ist, daß es komprimierbar ist, ohne daß die Zellstege brechen. Für die Auswahl
15 des Materials und die Art der Schaumbildung ist ferner wesentlich, daß es quellfähig bleibt, ohne daß die Zellstege zerstört werden.

- Vorzugsweise ist das Material so ausgelegt, daß es auf 1/2 bis 1/100 vorzugsweise 1/4 bis 1/50, besonders bevorzugt auf das 1/10 bis 1/20
20 seines Volumens bzw. seiner Größe komprimierbar ist. Unter physiologischen Bedingungen soll das komprimierte Material sich nach der Passage durch Speiseröhre und Magen vorzugsweise auf das Zwei- bis Hundertfache, besonders bevorzugt auf das Vier- bis Fünzigfache, ganz besonders bevorzugt auf das Zehn- bis Zwanzigfache seines Volumens im
25 Darm ausdehnen können.

- Um Verstopfungen des Darmes oder schlimmstenfalls sogar einem Darmverschluß vorzubeugen, ist das Volumen des dekomprimierten Materials entsprechend auszuwählen. Um auch mit kleineren
30 Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Mittels den gewünschten stimulierenden Effekt auf die Darmaktivität zu erreichen, kann die orale Einnahme mehrerer erfindungsgemäßer Mittel erfolgen.

- Das erfindungsgemäß eingesetzte Material kann im dekomprimierten
35 Zustand jede beliebige Form haben. Bevorzugt sind jedoch quaderförmige

5 oder rechtecksförmige oder runde Ausgestaltungen.

Als Material für die erfindungsgemäß bevorzugte Ausführungsform als schwammartige Gebilde können natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere zum Einsatz kommen. Beispiele geeigneter
10 synthetischer Polymere sind Polyurethane, Polyacrylate, Poly(meth)acrylsäureester, Homo- und Copolymere des Vinylacetats. Zu den natürlichen und halbsynthetischen Polymeren zählen u.a. Cellulose, Cellulose-Ether, Diethylcellulose oder Celluloseester, wie Cellulosediacetat, Celluloseetriacetat, Celluloseacetat-Propionat,
15 Celluloseacetat und Cellulose-Butyrat. Erfindungsgemäß geeignet sind z.B. Cellulosederivate, insbesondere entsprechende Ether, z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, oder Natriumcarboxymethylcellulose (vorzugsweise solche Verbindungen mit höherer Viskosität); natürliche (anionische) Schleimstoffe, z.B.
20 Xanthan Gummi, Guar Gummi, Tragant oder Alginsäure und Salze davon, und dergleichen. Darüber hinaus ist auch der Einsatz unlöslicher Polysaccharide, wie Chitin bzw. Chitinderivate oder mikrokristalliner Cellulose denkbar. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt werden lineare hochmolekulare Polymere. Vor allem sind erfindungsgemäß
25 solche Polymere einsetzbar, die Faserstruktur besitzen. Beispiele für solche Stoffe sind die Skleroproteine, wie Keratine, Conchagene, Fibroin, Elastine und Collagen.
Ebenso kommen stabil vernetzte Polymere in Betracht. Insbesondere sind hier Uronsäure-haltige Polysaccharide oder deren Salze denkbar, die
30 durch ionische Bindungen miteinander vernetzt sind und durch zusätzliche kovalente Bindungen, beispielsweise durch mineralhaltige Säuren katalysierte Esterbindungen, stabil quervernetzt sind.

In einer besonderen Ausführungsvariante der Erfindung können sich die
35 Polymere nicht erst im Darm, sondern bereits im Magen dekomprimieren

5 und dann in diesem Zustand in den Darm gelangen und diesen passieren. Als Materialien kommen hier insbesondere solche in Betracht, die in gastrointestinalen Flüssigkeiten kaum merklich bis gar nicht abbaubar oder resorbierbar sind.

10 Das in dem erfindungsgemäßen Mittel enthaltene Material alleine kann somit bereits eine Wirkung im Darm ausüben, die mit der eines Ballaststoffes vergleichbar ist und aufgrund dessen die Darmaktivität stimuliert und/oder zur Verbesserung und Erhaltung der Darmaktivität beiträgt. Zusätzlich ist das Material erfindungsgemäß mit Wirkstoffen oder
15 Laxanzien beaufschlagt, und zwar derart, daß die Wirkstoffe oder Laxanzien überwiegend oder ausschließlich im Darm freigesetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Material mit einer Verbindung versehen, die sich ausschließlich im Darm
20 auflöst. Dies ist insbesondere dann erforderlich, wenn das eingesetzte Material bereits im Magen oder Dünndarm abbaubar ist.

Die Auflösung der Verbindung wird durch verschiedene, z.T. auch gleichzeitig im Darm vorherrschende Parameter beeinflusst, wie z. B. pH-
25 Wert, Druck, Redoxpotential und enzymatische Auflösung durch die Darmflora. Darüber hinaus beeinflusst auch die Verweilzeit des Mittels im Darm die Geschwindigkeit mit der sich die Verbindung auflöst.

Vorzugsweise löst sich die Verbindung bei einem pH-Wert zwischen 5 und
30 10, bevorzugt zwischen 7 und 9, besonders bevorzugt zwischen 5,5 und 8,5 auf. Höchst bevorzugt ist eine Auflösung im pH-Milieu des Darms bei einem pH-Wert zwischen $6,4 \pm 0,6$ bis $7,0 \pm 0,7$.

Die Verbindung wird erfindungsgemäß bevorzugt in Form einer
35 Beschichtung auf das Material aufgebracht, die gegebenenfalls auch aus

5 mehreren Schichten aufgebaut sein kann. Die Mindestschichtdicke kann dabei erheblich variieren und ist abhängig von dem verwendeten Filmbildner und seiner Zusammensetzung. Osterwald H. et al. (Acta Pharm Technol, 1980, 26: 201-209) beschreibt beispielsweise eine Mindestschichtdicke von 46 μm für die Zubereitung eines Filmbildners in
10 organischen Lösungsmitteln, mit Ammoniumsalzlösung zubereitet sind 161 μm Schichtdicke erforderlich, als Emulsion 46 μm und als Latexdispersion 52 μm Schichtdicke. Erfindungsgemäß liegt die Schichtdicke zwischen 10 μm bis mehrere Millimeter, bevorzugt zwischen 15 μm bis 3 mm.

15

Anstelle einer direkt auf das Material aufgetragenen Beschichtung kann das Material jedoch auch in ein Behältnis eingebracht werden, das sich unter den oben beschriebenen Bedingungen auflöst. D.h., das Behältnis ist im Magen beständig, während es sich im Darm auflöst.

20

In einer anderen Variante der Erfindung kann die Verbindung in das Material eingebracht sein. Dies läßt sich beispielsweise durch Vermischen des Materials mit der Verbindung bereits bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels erreichen. Bevorzugt kann dies auch durch
25 Tränken des Materials in einer Lösung der Verbindung erzielt werden. Selbstverständlich kann ein derartiges, z.B. getränktes Mittel zusätzlich auch mit einer Beschichtung der Verbindung versehen sein. Ebenso kann z.B. das getränkte Material auch in das oben beschriebene Behältnis eingebracht sein. Ferner kann das Material in ein Behältnis eingebracht
30 sein, das seinerseits mit der Verbindung beschichtet oder durchtränkt ist oder in das die Verbindung eingebracht ist.

35

Die zeitliche und lokale Auflösung der Verbindung läßt sich durch die Auswahl und Kombination der Verbindungen beeinflussen, wodurch eine gezielte Freisetzung des Materials im Darm und insbesondere in den

- 5 verschiedenen Darmabschnitten, wie Jejunum, Ileum und Kolon, erreicht wird. Die Löslichkeit der Verbindungen kann dabei von einem oder mehreren Faktoren abhängig sein, wie beispielsweise pH-Wert, Einwirkzeit, Redoxpotential des Darmes, enzymatische Aktivitäten der Darmflora oder Druck, der durch die intestinale Peristaltik erzeugt wird.
- 10 Die verschiedenen Möglichkeiten zur Steuerung der Freisetzung von Wirkstoffen sind zahlreich beschrieben. Die pH-abhängige Löslichkeit wird beispielsweise bei *Marvola et al.*, Eur J Pharm Sci, 1999, 7:259-267 und *Khan ZI et al.*, J Controlled Release, 1999, 58:215-222 beschrieben. *Pozzi F. et al.*, J Controlled Release, 1994, 31:99-108; *Wilding IR et al.*, Pharmacol Ther, 1994, 62:97-124; *Niwa K. et al.*, J Drug Target, 1995, 3:83-89 und US-4871549 offenbaren Systeme, die die Wirkstoffe in Abhängigkeit von der Zeit freisetzen. Beispiele für Systeme mit einer kombinierten pH-Wert und Zeitabhängigkeit sind in *Rodriguez M. et al.*, J Controlled Release, 1998, 55:67-77 und *Gazzinga A. et al.*, STP Pharm Sci, 1995, 5:83-88 beschrieben. Mit der Auflösung von Verbindungen, bedingt durch ein verändertes Redoxpotential im Darm, beschäftigen sich *Bronsted H. et al.*, Pharm Res 1992, 9:1540-1545; *Yeh PY et al.*, J Controlled Release, 1995, 36: 109-124; *Shanta KL et al.*, Biomaterials, 1995, 16:1313-1318 und *Kimura Y et al.*, Polymer, 1992, 33: 5294-5299.
- 25 Beispiele für Systeme, die durch die Enzyme der Darmflora freigesetzt werden, sind in *Ashford M et al.*, J Controlled Release, 1994, 30:225-232; *Fernandez-Hervas MJ et al.*, Int J Pharm, 1998, 169:115-119; EP-0460921; US-4432966 und *Milojevic S et al.*, J Controlled Release, 1996, 38:75-84; beschrieben. Die Auflösung von Systemen durch den Druck der intestinalen Peristaltik wird in *Muraoka M et al.*, J Controlled Release, 30 1998, 52:119-129 behandelt.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden dabei folgende Verbindungen und deren Kombinationen, die jedoch keineswegs limitierend für die
35 vorliegende Erfindung sind:

5

Hydroxypropyl-methylcellulose-phthalat (HPMCP 55), Hydroxypropyl-methylcellulose-acetat-succinat (Acoat AS-MF, Acoat AS-HF), 1:1 Kopolymer aus Methacrylsäure und Ethylacrylat (Eudragit®L), Kopolymer aus Vinylacetat und Crotonsäure (Coating CE 5142), Cellulose-acetat-phthalat (CAP, Aquateric), Methacrylat-Kopolymere (Eudragit®S), Schellack, Time Clock System®, Carnaubawachs, Hydroxypropylmethylcellulose (TC-5), Pulsincap®, Polyethylenglykol, vernetztes Polyethylenglykol, Ethylcellulose, Ethylcellulose-Ethanol-Gemisch, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Glycerin-Monostearat, Eudragit®E. Ebenso sind Hydrogele aus Azo-Verbindungen möglich, wie beispielsweise N-substituiertes Methacrylamid, N-tert-butylacrylamid, Acrylsäure in Gegenwart von 4,4'-Bis-(methacryloylamino)-azobenzen, 4,4'-Bis(N-methacryloyl-6-aminohexanoylamino)azobenzen oder 3,3',5,5'-Tetrabromo-4,4',4',4'-tetra(methacryloylamino)azobenzen.

Beispiele für weitere Verbindungen sind lineare Polymervorstufen, beispielsweise enthaltend N,N-Dimethylacrylamid, N-tert-Butylacrylamid, Acrylsäure, N-Methacryloyl-glycyl-glycin-p-nitrophenylester, quervernetzt durch geeignete Vernetzter, wie z.B. N,N'-(ω -aminocaproyl)-4,4'-diaminoazobenzen sowie Polymere enthaltend Azoverbindungen, wie beispielsweise 2-Hydroxy-ethyl-Methacrylat, 4-(Methacryloyloxy)-azobenzen, N-(2-hydroxypropyl)methacrylamid-Kopolymere, Kopolymere enthaltend Styrol und 2-Hydroxyethylmethacrylat vernetzt durch beispielsweise 4,4'-Divinylazobenzen oder N,N'-Bis-(β -steryl-sulfonyl)-4,4'-diaminoazobenzen. Ebenso sind erfindungsgemäß Poly(ether-ester)azo-

Polymere einsetzbar, wie beispielsweise Kopolymere enthaltend 4-[4-[(6-hydroxyhexyl)oxy]phenyl]azobenzoessäure und 16-Hydroxyhexadecansäure, Kopolymere enthaltend 4-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy]benzoessäure, 4-[4-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy]phenyl]azobenzoessäure und 16-Hydroxyhexadecansäure oder 12-

- 5 Hydroxydodecansäure sowie segmentierte Polyurethane enthaltend m-Xylen-Diisocyanat, 3,3'-Dihydroxyazobenzen, Polyethylenglycol oder 1,2-Propandiol. Ferner einsetzbar sind Azoverbindungen enthaltende Polyamide oder Kopolymere aus 4-[4-(chlorocarbonyl)phenyl]-azobenzoylchlorid und α,ω -Bis(aminopropyl)-poly(tetramethylenoxid)
- 10 sowie Kopolymere aus 4-[4-(Chlorocarbonyl)phenyl]azobenzoylchlorid und Jeffamine ED-600.

Ferner finden Pektine Verwendung, die zusätzlich ummantelt oder in einer Matrix eingebettet werden können, wie beispielsweise Methoxy-Pektin, amidiertes Pektin, Calciumpektinat, Pektin in Kombination mit

15 Ethylcellulose (Aquacoat, Surelease), Acrylsäureester-Polymere (Eudragit RS30D, Eudragit NE30D). Ebenso finden Kombinationen von Pektinen mit anderen Ballaststoffen Einsatz. Beispiele für Ballaststoffe sind Guar (Galactomannan) oder Chitosan, wobei die Ballaststoffe selbst wiederum ummantelt oder Bestandteil einer Matrix sein können. Hierbei finden

20 folgende Substanzen Einsatz als Filmbildner: Polymethacrylatlösungen, Kopolymerisate enthaltend Polyurethan und Di-, Oligo- oder Polysaccharide (Galactomannane) sowie Ethylgalactomannane oder Acetylgalactomannane. Ebenso finden Cyanoacrylat, Inulin, Inulin-Suspensionen mit Eudragit-RS, methacryliertes Inulin, Chondroitinsulfat,

25 Chondroitin-Polymere enthaltend 1,12-Diaminododecan und Dicyclohexylcarbodiimid, amorphe Amylose oder amorphe Amylose zusammen mit anderen filmbildenden Polymeren als Filmbildner Einsatz. Ebenso können Dextrane verwendet werden, die verschiedenartig vernetzt sein können, beispielsweise mit Diisocyanaten, Fettsäureestern,

30 beispielsweise der Laurylsäure, Glutaraldehyd. Auch Konjugate aus Biphenylelessigsäure und β -Cyclodextrin, Kopolymere aus β -Cyclodextrinen mit Methacrylsäure-Kopolymeren oder Acrylsäurepolymere mit Disaccharidseitengruppen kommen erfindungsgemäß zum Einsatz.

35 Die Auswahl der Verbindungen sowie deren vielfältige

- 5 Kombinationsmöglichkeiten ermöglichen eine gezielte zeitliche und lokale Steuerung der Freisetzung des Materials im Darm. Die Verbindung kann dabei auch bereits Wirkstoffe und/oder Laxanzien enthalten.
- 10 Die Beaufschlagung des in dem erfindungsgemäßen Mittel enthaltenen Materials mit Wirkstoffen oder mit Laxanzien kann dabei auf vergleichbare Weise geschehen, wie bereits zuvor bei der Beaufschlagung des Materials mit einer Verbindung beschrieben wurde. Dabei können die Wirkstoffe oder Laxanzien oder Kombinationen davon in/auf das Material ein-
15 /aufgebracht werden. Dies kann bevorzugt in Form einer Beschichtung erfolgen, wobei die Beschichtung gegebenenfalls auch aus mehreren Schichten aufgebaut sein kann. In einer anderen Variante der Erfindung können die Wirkstoffe und/oder Laxanzien in das Material eingebracht sein. Dies läßt sich beispielsweise durch direktes Vermischen des
20 Materials mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel erreichen. Bevorzugt kann dies auch durch Tränken des Materials in einer Lösung der Wirkstoffe und/oder Laxanzien erzielt werden. Selbstverständlich kann ein derartiges, z.B. getränktes Material zusätzlich auch mit einer Beschichtung der Wirkstoffe und/oder
25 Laxanzien versehen sein. Ebenso kann das Material mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien in Form eines Behältnisses umhüllt sein. Ferner kann das Material in ein Behältnis, beispielsweise aus den zuvor genannten Verbindungen eingebracht sein, das seinerseits mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien beschichtet oder durchtränkt ist oder in das die
30 Wirkstoffe und/oder Laxanzien eingebracht sind.

In einer Ausführungsvariante der vorliegenden Erfindung kann das so mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien beaufschlagte Material komprimiert werden und zusätzlich mit einer Verbindung der zuvor beschriebene Art
35 und auf bereits erwähnte Weise versehen werden. Durch die Auflösung

- 5 der Verbindung im Darm kommt es zur Dekompression des so beschaffenen Materials im Darm, verbunden mit der Freisetzung der Wirkstoffe und/oder Laxanzien.

10 In einer anderen Ausführungsvariante der Erfindung können die Wirkstoffe und/oder Laxanzien selbst mit den Verbindungen der zuvor beschriebenen Art und auf die bereits erwähnte Weise versehen werden. Anschließend kann das Material mit den so erhaltenen Wirkstoffen und/oder Laxanzien auf beschriebene Art und Weise beaufschlagt werden. Nachfolgend wird das mit den Wirkstoffen und/oder Laxanzien beaufschlagte Material
15 komprimiert und gegebenenfalls zusätzlich mit einer Verbindung versehen, die sich erst im Darm auflöst. Durch die Auflösung der Verbindung erfolgt die Freisetzung der Wirkstoffe und/oder Laxanzien.

Unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer
20 pharmazeutischen oder biologischen Wirkung zu verstehen. Beispiele sind Betamethason, Thioetsäure, Sotalol, Salbutamol, Norfenefrin, Solymarin, Dihydroergotamin, Buflumetil, Etofibrat, Indometacin, Oxazepam, beta-Acetyldigoxin, Piroxicam, Haloperidol, ISMN, Amitriptylin, Diclofenac, Nifedipin, Verapamil, Pyritinol, Nitrendipin, Doxycyclin, Bromhexin,
25 Methylprednisolon, Clonidin, Fenofibrat, Allopurinol, Pirenzepin, Levothyroxin, Tamoxifen, Metildigoxin, o-(beta-Hydroxyethyl)rutosid, Propicillin, Aciclovir-mononitrat, Paracetamol, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Propafenon, Acebutolol, L-Thyroxin, Tramadol, Bromocriptin, Loperamid, Ketotifen, Fenoterol, Ca-Dobelisat, Propranolol, Minocyclin, Nicergolin,
30 Ambroxol, Metoprolol, beta-Sitosterin, Enalaprilhydrogenmaleat, Benzafibrat, ISDN, Gallopamil, Xantinolnicotinat, Digitoxin, Flunitrazepam, Bencyclan, Dexapanthenol, Pindolol, Lorazepam, Diltiazem, Piracetam, Phenoxyethylpenicillin, Furosemid, Bromazepam, Flunarizin, Erythromycin, Metoclopramid, Acemetacin, Ranitidin, Biperiden,
35 Metamizol, Doxepin, Dikalium-Chlorazepat, Tetrazepam,

- 5 Estramustinstphosphat, Terbutalin, Captopril, Maprotilin, Prazosin, Atenolol, Glibenclamid, Cefaclor, Etilefrin, Cimetidin, Theophyllin, Hydromirphon, Ibuprofen, Primidon, Clobazam, Oxaceprol, Medroxyprogesteron, Flecainid, Mg-Pridoxal-5-phosphatglutaminat, Hymechromon, Etofyllinclofibrat, Vincamin, Cinarizin, Diazepam, Ketoprofen, Flupentixol,
- 10 Molsidomin, Glibornuid, Dimetinden, Melperon, Soquinolol, Dibydrocodein, Clomethiazol, Clemastin, Glisoxepid, *Kallidinogenase, Oxyfedrin, Baclofen, Carboxymethylcystein, Thiorodacin, Betathistin, L-Tryptophan, Myrtol, Bromalaine, Prenylamin, Salazosulfapyridin, Astemizol, Sulpirid, Benzerazid, Dibenzepin, Acetylsalicylsäure, Miconazol, Nystatin,
- 15 Ketonconazol, Na-Picosulfat, Colestyramin, Gemifibrocil, Rifampicin, Fluorocortolon, Mexiletin, Amoxicillin, Terfenadrin, Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester, Triazolam, Mianserin, Tiaprofensäure, Ameziniummetilsulfat, Mefloquin, Probucol, Chinidin, Carbamepin, Mg-L-aspartat, Penbutolol, Piretanid, Amitriptylin,
- 20 Cyproteron, Na-Valpropinat, Mebeverin, Bisacodyl, 5-Amino-Salicylsäure, Dihydralazin, Magaldrat, Phenprocoumon, Amantadin, Naproxen, Cartelol, Famotidin, Methyldopa, Auranofin, Estriol, Nadolol, Levomepromazin, Doxorubicin, Medofenoxat, Azathioprin, Flutamid, Norfloxacin, Fendilin, Prajmaliumbitartrat, Aescin.
- 25
- Weitere Beispiele sind folgende Wirkstoffe: Acetaminophen (= Paracetamol), Acetohexamid, Acetyldigoxim, Acetylsalicylsäure, Acromycin, Anipamil, Benzocain, beta-Carotin, Choramphenicol, Chlordiazepoxid, Chlormadinoacetat, Chlorthiazid, Cinnarizin,
- 30 Clonazepam, Codein, Decamethason, Diazepam, Dicumarol, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Drotaverin, Flunitrazepam, Furosemid, Gramicidin, Griseofluvin, Hexobarbital, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison, Hydroflumethazig, Indimethazin, Ketoprofen, Lonetil, Medazepam, Mefrusid, Methandrostenolon, Methylprednisolon, Methylsulfadiazin (= Sulfaperin), Nalidixinsäure, Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Nystatin,
- 35

5 Ostradiol, Papaverin, Phenacetin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Phenytoin, Prednison, Reserpin, Spironolacton, Streptomycin, Sulfadimidin (= Sulfamethazin), Sulfamethizol, Sulfamethoxazol (= Sulfameter), Sulfaperin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Testosteron, Tolazamid, Tolbutamid, Trimethoprim, Tyrothricin, Vitamine, Mineralien.

10

Als Wirkstoffe sind auch solche mit prophylaktischer Wirkung, beispielsweise in Bereichen der Tumorthherapie, denkbar.

15

Ferner sind unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung auch Laxanzien zu verstehen.

20

Das erfindungsgemäße Mittel kann neben pharmazeutisch und/oder biologisch wirksamen Stoffen auch Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel, z.B. Vitamine, Ballaststoffe, Eiweiße oder Mineralstoffe sowie andere Lebensmittelstoffe, Genußstoffe oder Aromastoffe enthalten.

25

Neben den genannten Stoffen können dem Material auch weitere Hilfsstoffe beigefügt werden. Dies könne beispielsweise auch Antioxydationsmittel, Konservierungsstoffe, Farbstoffe oder Süßungsmittel sein. Unter anderem können im Falle des Einsatzes von pharmazeutisch wirksamen Substanzen noch zusätzlich retardierende Stoffe in Frage kommen.

30

Außerdem können die Mittel gemäß der vorliegenden Erfindung zusätzlich Füll-, Spreng-, Binde- und Gleitmittel sowie Trägerstoffe enthalten.

35

Als retardierende Hilfsstoffe können im wesentlichen wasserunlösliche Hilfsstoffe oder Gemische davon, wie Lipide, u.a. Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Stearylalkohol und Cetostearylalkohol; Glyceride, z.B.

- 5 Glycerinmonostearat oder Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden pflanzlicher Öle; hydrierte Öle, wie hydriertes Rizinusöl oder hydriertes Baumwollsaamenöl; Wachse, z.B. Bienenwachs oder Carnaubawachs; feste Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin oder Erdwachs; Fettsäuren, z.B. Stearinsäure; gewisse Cellulosederivate, z.B. Ethylcellulose oder
- 10 Acetylcellulose; Polymere oder Copolymere, wie Polyalkylene, z.B. Polyäthylen, Polyvinylverbindungen, z.B. Polyvinylchlorid oder Polyvinylacetat, sowie Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymere und Copolymere mit Crotonsäure, oder Polymere und Copolymere von Acrylaten und Methacrylaten, z.B. Copolymerisate von Acrylsäureester
- 15 und Methacrylsäuremethylester, verwendet werden.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Mittel zur Verwendung zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, das ein Material enthält, das,

20 sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.

25

Darüber hinaus ist auch ein Verfahren zur Herstellung des oben beschriebenen Mittels Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 30 Dabei wird prinzipiell zunächst eine Suspension des Materials hergestellt und anschließend gefriergetrocknet. Gegebenenfalls wird zuvor das Material zerkleinert und/oder einer alkalischen und/oder einer sauren Vorbehandlung unterworfen. Die Gefriertrocknung wird vorzugsweise bei -80 bis +50°C, insbesondere bei -30 bis +40° C durchgeführt.

35

- 5 In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, in der das Material in Form eines schwammartigen Gebildes vorliegt, kann beispielsweise lösliches Collagen aus den Häuten junger Rinder oder Schweine (Tiere) eingesetzt werden. Die löslichen Collagenanteile in der Haut von Tieren werden nämlich mit zunehmendem Alter des Organismus
10 immer geringer, da das Collagen durch intermolekulare Vernetzung ein unlösliches dreidimensionales Netzwerk bildet. Die Vernetzungsstellen sind feste chemische Bindungen zwischen einzelnen Collagenmolekülen.

- Bei der Herstellung der notwendigen Collagensuspensionen für die
15 Schwammherstellung müssen deshalb die Häute aus 1 bis 2 Jahre alten Tieren (Bullen) stammen. Auch hier bildet das Collagen schon ein unlösliches Netzwerk. Durch eine stark alkalische und saure Vorbehandlung der Haut und mechanische Kräfte beim Herstellen der Schwamm-Suspension, kann es dazu kommen, daß einzelne chemische
20 und physikalische Vernetzungsstellen im Collagen gelöst werden.

- Bei der Trocknung des Schwamms durch Gefriertrocknung und anschließende Erhitzung bei 90 °C bis 130 °C, vorzugsweise 120 °C werden wieder neue Vernetzungsstellen durch die relativ hohen
25 Temperaturen in das Schwammmaterial eingeführt. Dies bewirkt die langandauernde Unlöslichkeit des Schwammkörpers in gastrointestinalen Flüssigkeiten und/oder Wasser. Diese relative Unlöslichkeit ist Voraussetzung für eine relativ feste und stabile Struktur, die vergleichbar mit der Wirkung von Ballaststoffen allgemein, einen anhaltenden
30 stimulierenden Effekt und damit bereits eine erste laxative (abführende) Wirkung im Darm auslöst. Diese kann durch die Beaufschlagung mit Wirkstoffen und/oder Laxanzien unterstützt werden.

5 Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsvariante der vorliegenden Erfindung werden stabil vernetzte Polyuronsäure-haltige Polysaccharide, insbesondere Alginat oder deren Salze eingesetzt.

Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung des erfindungsgemäßen
10 Mittels wie folgt: Zunächst wird eine Suspension des Materials hergestellt und aus dieser Suspension nach an sich bekannten Methoden ein schwamm- oder schaumartiges Gebilde erstellt. Anschließend wird das Material reversibel komprimiert. Vor, während oder nach der Herstellung des schwammartigen Gebildes wird das Material mit Wirkstoffen,
15 beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt wird, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden. Gegebenenfalls wird auf das so hergestellte Material eine Verbindung aufgebracht und/oder eine Verbindung in das Material eingebracht und/oder dieses Material mit einer solchen Verbindung
20 umhüllt, wobei sich diese Verbindung erst im Darm auflöst.

Vor, während oder nach der Herstellung des schwamm- oder schaumartigen Gebildes kann das Material zusätzliche mit den oben erwähnten Verbindungen, pharmazeutisch und/oder biologisch wirksamen
25 Stoffen, Nahrungsmitteln bzw. Nahrungsergänzungsmitteln, Lebensmittelstoffen, Genußstoffen, Aromastoffen, Hilfsstoffen oder retardierenden Stoffen beaufschlagt werden.

Hierfür kommen alle üblichen Methoden in Betracht. Im einfachsten Falle
30 kann dies während der Herstellungsphase des Schwammmaterials durch Mischen des Materials und der entsprechenden Stoffe erfolgen. Ebenso ist ein Tränken des Materials mit einer Lösung der Stoffe denkbar. Ferner können die zuvor genannten Stoffe direkt auf die Oberfläche des Materials aufgebracht werden. Dies kann beispielsweise durch Tauchen,
35 Besprühen, Aufstreichen oder ähnliche Methoden erfolgen.

5

Das resultierende Material wird anschließend reversibel komprimiert. Dies kann durch Pressen, Walzen oder vergleichbare Methoden geschehen. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann auch eine Komprimierung des Materials durch Kaubewegungen bei der oralen
10 Einnahme des Materials erfolgen.

Das so hergestellte komprimierte Material kann in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung mit der oben beschriebenen Verbindung umhüllt werden. D.h., entweder wird aus der Verbindung ein Behältnis,
15 z.B. eine Kapselhülle, hergestellt und in diese das Material eingebracht. Oder auf das Material wird die Verbindung direkt aufgebracht, etwa durch Tauchen, Besprühen, Aufstreichen oder ähnliche Methoden. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung in das Material eingebracht. Dies kann z.B. durch Tränken erreicht werden.

20

Die Erfindung ist nicht auf die beschriebenen Verfahren beschränkt, sondern gilt auch für alle anderen Verfahren, bei denen Schwämme, schwammähnliche Gebilde oder Gele hergestellt werden, die durch die relative Unlöslichkeit in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten,
25 gegebenenfalls vermittelt durch entsprechend geeignete Verbindungen, eine langfristige Stimulierung der Darmtätigkeit erzielen sollen oder können.

30 Zweck des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es, ein Mittel zu erhalten, daß im Darm eine lang anhaltende stimulierende Wirkung entfaltet und gleichzeitig zur gezielten Freisetzung von Wirkstoffen, insbesondere zur Prophylaxe oder von Laxanzien im Darm geeignet ist. Dieses Ziel wird mit den genannten Verfahrensschritten erreicht.

35

5 Das erfindungsgemäße Mittel wird oral eingenommen. Der feste, komprimierte Schwamm- oder feste Schaumkörper passiert durch Hinzufügen von Trinkflüssigkeit sowie leichte Kau- oder Schluckbewegungen Mund, Rachen, Speiseröhre und Magen und schwemmt vorzugsweise zu seinem ursprünglichen Volumen im Darm
10 wieder auf. Gegebenenfalls kann das Volumen auch größer oder kleiner als das ursprüngliche sein.

Im Gegensatz zu anderen Lebensmittel-/Nahrungsergänzungs-/Diät- oder Arzneimittelprodukten, die kurzfristig im Darm zersetzt werden oder schon
15 in zerkleinertem Zustand in den Darm gelangen, behält das aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen sowie stabil vernetzten Polymeren bestehende, in der beschriebenen Weise hergestellte Material, insbesondere in Form eines festen Schwamm- oder Schaumkörpers durch sein überwiegend dreidimensionales polymeres Netzwerk sowie die
20 Schwerlöslichkeit im Darm über mehrere Stunden seine ursprünglich vorhandene feste und mechanisch stabile Struktur. Hierbei liegt das erfindungsgemäße Mittel beim Durchtritt durch die Speiseröhre sowie bei der Passage des Magens oder Dünndarms in ausreichend komprimierter Form vor, um sich im Darm, insbesondere im Dickdarm zu
25 dekomprimieren und die gewünschte stimulierende Wirkung zu entfalten.

In einer besonderen Ausführungsvariante der Erfindung kann das Mittel jedoch auch bereits im Magen dekomprimieren und in diesem Zustand in den Darm gelangen und diesen passieren. Dies trifft insbesondere für
30 Materialien zu, die den Magen und Dünndarm auch in dekomprimierter Form passieren können ohne abgebaut zu werden.

Für den besonderen Fall, daß der Abbau des Materials jedoch bereits im Magen oder Dünndarm beginnen sollte, muß ein entsprechender Schutz
35 vor frühzeitiger Degradation erfolgen. Ein solcher Schutz, kann dadurch

5 erzielt werden, daß das Material mit einer Verbindung versehen ist, die sich ausschließlich im Darm auflöst. Hierbei kann diese Verbindung auf die bereits zuvor erwähnte Weise in/auf das Material ein-/ aufgebracht werden oder damit umhüllt werden.

10 Anderenfalls ist es aber auch durchaus denkbar, daß das erfindungsgemäße Mittel sozusagen fakultativ mit einer zuvor besagten Verbindung versehen werden kann.

Durch eine gegebenenfalls auf/in das Gebilde auf-/eingebrachte
15 Verbindung bzw. eine Umhüllung daraus, besteht zum einen die Möglichkeit, das Material vor frühzeitigem Abbau zu schützen und zum anderen den Ort der Dekompression des Materials zu beeinflussen. Gleiches gilt für die Wirkstoffe oder Laxanzien, mit denen das Material beaufschlagt ist.

20

Durch die orale Einnahme des erfindungsgemäßen Mittels und die Dekompression im Darm erfolgt eine Anregung der Dehnungsrezeptoren der Darmwand, die ihrerseits Kontraktionen des Darmes auslösen. Infolgedessen läßt sich eine langfristige Anregung der Darmtätigkeit
25 erzielen, resultierend in einer Verkürzung der Passagezeit des Darminhaltes und verbunden mit einem verbesserten Wasserbindungsvermögen des Stuhls gefolgt von günstigeren Wachstumsbedingungen der Darmflora, wodurch letztendlich die Darmsekretion und Darmdurchblutung angeregt werden. Die Darmtätigkeit kann zusätzlich
30 durch die Freisetzung der Wirkstoffe oder Laxanzien verbessert und erhalten werden. Ferner können aber auch Wirkstoffe im Darm freigesetzt werden, die ihre Wirkung an einem anderen Ort als dem Darm entfalten.

- 5 Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung des erfindungsgemäßen Mittels zur Herstellung von Mitteln zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs sowie zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Mitteln und/oder Nahrungsmitteln und/oder
- 10 Nahrungsergänzungsmitteln und/oder (Diät)-Nahrungsmitteln. Ebenso kann das erfindungsgemäße Mittel selbst zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs und/oder zur Verkürzung der Passagezeit des Speisebreis im Darm, verbunden mit einer prophylaktischen oder laxativen Wirkung
- 15 verwendet werden. Außerdem ist eine Verwendung des erfindungsgemäßen Mittels in Bereichen der Pharmazie und/oder des Gesundheitswesens und/oder zur Ernährung und/oder Nahrungsergänzung denkbar. Zu diesem Zweck enthält das Mittel die bereits oben beschriebenen Wirkstoffe oder Nahrungsmittel,
- 20 Nahrungsergänzungsmittel, Lebensmittelstoffe, Genußstoffe, Aromastoffe oder andere Hilfsstoffe.

5 Patentansprüche:

1. Mittel zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit und/oder zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, **dadurch gekennzeichnet, daß** es ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.
2. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material dreidimensionale polymere Netzwerke aufweist.
3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material in Form eines schwammartigen Gebildes vorliegt.
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material mit der Verbindung beschichtet ist.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Material in ein Behältnis eingebracht ist, das aus einer ausschließlich im Darm löslichen Verbindung besteht.
6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindung in das Material eingebracht ist.
7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch**

- 5 **gekennzeichnet, daß die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem pH-Wert von 5 bis 10 löslich ist.**
8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem**
10 **pH-Wert von 5,5 bis 8,5 löslich ist.**
9. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung in Flüssigkeiten mit einem**
15 **pH-Wert von $6,4 \pm 0,6$ bis $7,0 \pm 0,7$ löslich ist.**
10. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet, daß das Material natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere sowie stabil vernetzte Massen oder Kombinationen davon enthält.**
- 20 11. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, daß das Material Collagen, Zellulose oder Alginat enthält.**
- 25 12. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet, daß das Material auf ein Halb- bis ein Hundertstel, vorzugsweise ein Viertel- bis ein Fünzigstel, besonders bevorzugt ein Zehntel bis ein Zwanzigstel seiner ursprünglichen Größe komprimierbar ist.**
- 30 13. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, daß das Material im Darm auf das Zwei- bis Hundertfache, vorzugsweise das Vier- bis Fünzigfache, besonders bevorzugt auf das Zehn- bis Zwanzigfache seiner Größe**
35 **im komprimierten Zustand dekomprimierbar ist.**

5

14. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, daß** es pharmazeutisch und/oder biologisch wirksame Stoffe, Laxanzien, Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel, Lebensmittelstoffe, Genußstoffe, Aromastoffe oder andere Hilfsstoffe enthält.

10

15. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Verwendung zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs, **dadurch gekennzeichnet, daß** es ein Material enthält, das, sofern es im Magen und/oder Dünndarm abbaubar ist, mit einer Verbindung versehen ist, die sich erst im Darm auflöst, und mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt ist, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden.

15

20

16. Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit nach einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet, daß**

25

- a) eine Suspension des Materials hergestellt wird,
- b) aus dieser Suspension nach an sich bekannten Methoden ein schwamm- oder schaumartiges Gebilde hergestellt wird,
- c) das Material anschließend reversibel komprimiert wird,
- d) vor, während oder nach Schritt b) das Material mit Wirkstoffen, beispielsweise zur Prophylaxe oder mit Laxanzien derart beaufschlagt wird, daß diese überwiegend oder ausschließlich erst im Darm freigesetzt werden und
- e) gegebenenfalls auf dieses Material eine Verbindung aufgebracht wird und/oder eine Verbindung in das Material eingebracht wird

30

35

5 und/oder dieses Material mit einer solchen Verbindung umhüllt
wird, wobei sich diese Verbindung erst im Darm auflöst.

17. Verwendung des Mittels gemäß einem der vorhergehenden
Ansprüche zur Herstellung von Mitteln zur Verbesserung und
10 Erhaltung der Darmtätigkeit sowie zur Verbesserung und/oder
Normalisierung des Stuhlgangs.

18. Verwendung des Mittels gemäß einem der vorhergehenden
Ansprüche zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Mitteln
15 und/oder Nahrungsmitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln
und/oder (Diät)-Nahrungsmitteln.

19. Verwendung des Mittels gemäß einem der vorhergehenden
Ansprüche zur Verbesserung und Erhaltung der Darmtätigkeit
20 sowie zur Verbesserung und/oder Normalisierung des Stuhlgangs
und/oder zur Verkürzung der Passagezeit des Speisebreis im
Darm, verbunden mit einer prophylaktischen oder laxativen
Wirkung.

25 20. Verwendung des Mittels gemäß einem der vorhergehenden
Ansprüche in Bereichen der Pharmazie und/oder des
Gesundheitswesens und/oder zur Ernährung und/oder
Nahrungsergänzung.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/08645

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20 A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 901 792 A (SUWELACK SKIN & HEALTH CARE AG) 17 March 1999 (1999-03-17) column 8, paragraph 40 column 8, paragraph 42 - paragraph 43 column 9, paragraph 49 - column 10, paragraph 51; claims 1,4,7-11,14,15,17,18; examples 1,3,4,7	1-4, 10-15, 17-20
X	WO 98 09617 A (BEISEL GUENTHER) 12 March 1998 (1998-03-12) the whole document	1-6, 10-14, 17-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2001

Date of mailing of the international search report

15/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08645

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 4 871 549 A (UEDA YOSHIO ET AL) 3 October 1989 (1989-10-03)</p> <p>column 1, line 9 - line 13 column 2, line 54 - column 3, line 3 column 3, line 36 - line 65; claims 1-5; examples 1-5, 9, 10</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1, 2, 4, 7-11, 14, 15, 17-20</p>
X	<p>WO 98 26767 A (BUSETTI CESARE ; CRIMELLA TIZIANO (IT); OLGATI VINCENZO (IT); POLI) 25 June 1998 (1998-06-25) page 1, line 6 - line 10 page 4, line 3 - line 15 page 6, line 24 - page 7, line 4 page 9, line 15 - line 22; claims 1, 3, 8, 9, 11, 16; examples 1, 2</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1, 2, 4, 7-11, 14, 15, 17-20</p>
A	<p>WO 98 23259 A (BEISEL GUENTHER) 4 June 1998 (1998-06-04) the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1-20</p>
A	<p>US 3 688 763 A (CROMARTY RAYMOND) 5 September 1972 (1972-09-05) cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1-20</p>
P, X	<p>DE 299 15 634 U (BEISEL GUENTHER) 25 May 2000 (2000-05-25) the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1-20</p>
P, X	<p>DE 299 15 656 U (BEISEL GUENTHER) 20 April 2000 (2000-04-20) the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1-20</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08645

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0901792	A	17-03-1999	DE 19739031 A	11-03-1999
			AU 709337 B	26-08-1999
			AU 7864098 A	18-03-1999
			CA 2245754 A	05-03-1999
			DE 29723220 U	28-05-1998
			JP 3045388 B	29-05-2000
			JP 11139993 A	25-05-1999
WO 9809617	A	12-03-1998	AU 6988696 A	26-03-1998
			EP 0936903 A	25-08-1999
US 4871549	A	03-10-1989	AT 68696 T	15-11-1991
			AU 592581 B	18-01-1990
			AU 5979186 A	22-01-1987
			CA 1282698 A	09-04-1991
			DE 3682135 A	28-11-1991
			DK 344586 A	20-01-1987
			EP 0210540 A	04-02-1987
			IE 59236 B	26-01-1994
			JP 2058495 C	10-06-1996
			JP 7072130 B	02-08-1995
			JP 62030709 A	09-02-1987
			JP 7196477 A	01-08-1995
WO 9826767	A	25-06-1998	AU 5775398 A	15-07-1998
WO 9823259	A	04-06-1998	AU 3091997 A	22-06-1998
			BR 9713303 A	21-03-2000
			CN 1247467 A	15-03-2000
			CZ 9901879 A	13-10-1999
			EP 0948316 A	13-10-1999
			SI 20007 A	29-02-2000
			SK 70299 A	18-01-2000
US 3688763	A	05-09-1972	GB 1302548 A	10-01-1973
DE 29915634	U	25-05-2000	NONE	
DE 29915656	U	20-04-2000	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08645

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/20 A61P1/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 901 792 A (SUWELACK SKIN & HEALTH CARE AG) 17. März 1999 (1999-03-17) Spalte 8, Absatz 40 Spalte 8, Absatz 42 - Absatz 43 Spalte 9, Absatz 49 - Spalte 10, Absatz 51; Ansprüche 1,4,7-11,14,15,17,18; Beispiele 1,3,4,7	1-4, 10-15, 17-20
X	WO 98 09617 A (BEISEL GUENTHER) 12. März 1998 (1998-03-12) das ganze Dokument	1-6, 10-14, 17-20
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15/01/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Marttin, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 871 549 A (UEDA YOSHIO ET AL) 3. Oktober 1989 (1989-10-03) Spalte 1, Zeile 9 - Zeile 13 Spalte 2, Zeile 54 - Spalte 3, Zeile 3 Spalte 3, Zeile 36 - Zeile 65; Ansprüche 1-5; Beispiele 1-5,9,10	1,2,4, 7-11,14, 15,17-20
X	WO 98 26767 A (BUSETTI CESARE ;CRIMELLA TIZIANO (IT); OLGIATI VINCENZO (IT); POLI) 25. Juni 1998 (1998-06-25) Seite 1, Zeile 6 - Zeile 10 Seite 4, Zeile 3 - Zeile 15 Seite 6, Zeile 24 - Seite 7, Zeile 4 Seite 9, Zeile 15 - Zeile 22; Ansprüche 1,3,8,9,11,16; Beispiele 1,2	1,2,4, 7-11,14, 15,17-20
A	WO 98 23259 A (BEISEL GUENTHER) 4. Juni 1998 (1998-06-04) das ganze Dokument	1-20
A	US 3 688 763 A (CROMARTY RAYMOND) 5. September 1972 (1972-09-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-20
P,X	DE 299 15 634 U (BEISEL GUENTHER) 25. Mai 2000 (2000-05-25) das ganze Dokument	1-20
P,X	DE 299 15 656 U (BEISEL GUENTHER) 20. April 2000 (2000-04-20) das ganze Dokument	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter. .nales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08645

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0901792 A	17-03-1999	DE 19739031 A	11-03-1999
		AU 709337 B	26-08-1999
		AU 7864098 A	18-03-1999
		CA 2245754 A	05-03-1999
		DE 29723220 U	28-05-1998
		JP 3045388 B	29-05-2000
		JP 11139993 A	25-05-1999
WO 9809617 A	12-03-1998	AU 6988696 A	26-03-1998
		EP 0936903 A	25-08-1999
US 4871549 A	03-10-1989	AT 68696 T	15-11-1991
		AU 592581 B	18-01-1990
		AU 5979186 A	22-01-1987
		CA 1282698 A	09-04-1991
		DE 3682135 A	28-11-1991
		DK 344586 A	20-01-1987
		EP 0210540 A	04-02-1987
		IE 59236 B	26-01-1994
		JP 2058495 C	10-06-1996
		JP 7072130 B	02-08-1995
		JP 62030709 A	09-02-1987
		JP 7196477 A	01-08-1995
WO 9826767 A	25-06-1998	AU 5775398 A	15-07-1998
WO 9823259 A	04-06-1998	AU 3091997 A	22-06-1998
		BR 9713303 A	21-03-2000
		CN 1247467 A	15-03-2000
		CZ 9901879 A	13-10-1999
		EP 0948316 A	13-10-1999
		SI 20007 A	29-02-2000
		SK 70299 A	18-01-2000
US 3688763 A	05-09-1972	GB 1302548 A	10-01-1973
DE 29915634 U	25-05-2000	KEINE	
DE 29915656 U	20-04-2000	KEINE	

